

氏 名	神田 理恵
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博士 甲第752号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成28年 3月 10日
学位論文題目	Factors affecting time to sputum culture conversion in adults with pulmonary tuberculosis: A historical cohort study without censored cases. (成人の肺結核における喀痰培養陰性化に影響する因子について：打ち切り例のない既往コホート研究)
審査委員	主査 教授 杉原 洋行 副査 教授 小森 優 副査 教授 前川 聡

論文内容要旨

※整理番号	759	氏名 (ふりがな)	かんだ りえ 神田 理恵
学位論文題目	Factors affecting time to sputum culture conversion in adults with pulmonary tuberculosis: A historical cohort study without censored cases (成人の肺結核における喀痰培養陰性化に影響する因子について：打ち切り例のない既往コホート研究)		
<p>【目的】結核は緩やかな減少傾向にはあるものの、単一感染症としてはいまだに HIV に次いで 2 番目に死亡者の多い疾患である。貧困や不十分な医療システムのため、多くの国において排菌陽性の患者を厳格な隔離状態に置くことが困難である中、伝播を防ぐにはできる限り排菌は短期間であることが望ましい。治療開始 2 ヶ月後も喀痰培養陽性が継続することと、胸部 X 線写真における空洞病変の存在および病変の広がり、喀痰培養のコロニー数、糖尿病の合併、喫煙などとの関連が今までに報告されている。しかし、ワンポイントにおける陰性化率の評価ではなく、喀痰培養陰性化までの全期間に影響を与える因子についてはまだあまり知られていない。また多くの過去の報告は発展途上国からのものであり、十分に交絡因子の調整がなされていないものも多かった。この研究では、成人の肺結核において、治療開始から喀痰培養陰性化にかかる時間に影響する因子について、交絡因子の調整を加え評価することを目的としている。</p> <p>【方法】この研究は 2000 年 10 月から 2002 年 10 月にかけて、大阪市の枚方公済病院（旧・京阪奈病院）にて入院治療を受けた活動性の肺結核患者 120 名の診療録から得られたデータベースの提供を受けて行った。対象患者は 20～80 歳の新規に診断された肺結核で、少なくとも 1 回喀痰塗沫陽性であり結核菌の培養陽性が確認できたものとした。抗結核薬の耐性菌を保有するものは除外した。患者らは「結核医療の基準」による初回標準治療法に基づく治療を受けた。併存症や副作用により治療レジメンは適宜変更された。結核治療開始時に 3 日連続の喀痰検査を行い、以後は 2 週間毎に 2 日連続の喀痰検査を繰り返した。2 日連続喀痰培養陰性が得られ、それ以降陽性とならなかった時点を喀痰培養陰性化(culture conversion)とした。Cox 比例ハザード分析を用いて、喀痰培養陰性化に要する時間に与える因子について検討した。変数としては、臨床的に結核の病態に影響を与えうると考えられるもの、喀痰</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

(続 紙)

培養陰性化までの期間に影響すると過去に報告されているものなどの観点から、年齢・性別・喫煙歴・飲酒歴・糖尿病の既往・空洞病変・レントゲンでの病変の広がり、治療開始時の喀痰塗抹の菌量を選択した。

【結果】120名のうち選択基準を満たしたのは89名で、抗結核薬の耐性菌を保有していた3名を除外した86名の肺結核患者のデータを解析した。治療開始から喀痰培養陰性化までの期間の中央値は39日であり、最長で116日であった。Cox比例ハザード分析では喀痰塗抹におけるグレードが高値であること(HR, 0.40; 95%CI, 0.23-0.71)と喫煙歴があること(HR, 0.48; 95%CI, 0.25-0.94)が喀痰培養陰性化の遅延と関連していた。Kaplan-Meier曲線で比較をすると、非喫煙者と喫煙者の喀痰培養陰性化率の差は治療開始2ヶ月以内で顕著であったのに対し、喀痰塗抹グレード高値と低値の差は全治療期間を通して見られるものであった。

【考察】今回の研究では、喀痰の塗抹グレードが高値であることと喫煙歴があることが喀痰培養陰性化の遅延と関連していた。

喀痰検査での菌量と喀痰培養陰性化までの時間の関係については、過去の報告でも治療開始2ヶ月時点における喀痰培養陰性化率の検討で、喀痰検査の菌量が多いことが陰性化率を低下させる因子と報告されており、それと同様の結果であった。このことは早期発見、早期治療の重要性を示唆する。

喫煙の結核に対する影響に関しては、発病リスク、再発率、重症化などに悪影響を及ぼすことが報告されてきたが、喀痰培養陰性化遅延との関連については十分なエビデンスは得られておらず、相矛盾する報告もある。今回の研究では入院時点で全員が喫煙中止となっているため、過去の喫煙習慣が結核治療に悪影響を及ぼした可能性が示唆される。喫煙が喀痰培養陰性化を遅延させる原因としては、タバコ煙が結核菌に対する免疫反応を減弱させるという報告がなされており、さらに禁煙によってその免疫機能低下は改善するというということも報告されている。

研究の限界としてはサンプルサイズが小さいこと、血糖コントロールの評価ができていないこと、飲酒量の評価ができていないことなどが挙げられる。

【結論】成人の肺結核において、喀痰塗抹グレード高値と喫煙が喀痰培養陰性化の遅延と関連していた。効果的に結核をコントロールするためには、早期診断・早期治療に加えて、そもそもの喫煙率低下が望まれる。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	759	氏名	神田 理恵
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと。)</p> <p>わが国の結核患者数は緩やかな減少傾向にあるものの、欧米の先進国に比べると未だに多い。排菌期間を可能な限り短縮し結核の伝播を防ぐために、これまで治療後排菌が続くことに関わる因子の検討が行われてきたが、互いに相反する結果も報告され、更なる検討の余地があった。本研究は、2000年から2年間に1病院で新規に診断された喀痰結核菌培養陽性で、耐性菌を保有せず2週間ごとに2日連続の喀痰培養を繰り返した患者86名の診療録データのデータベースの提供を受け、喀痰培養陰性化に要する時間に影響する因子を、Cox 比例ハザード分析を用いて検討し、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 喀痰の塗沫グレードが高値であることと喫煙歴があることが喀痰培養陰性化の遅延と関連していた。 2) 非喫煙者と喫煙者との間の喀痰培養陰性化率の差は治療開始2ヶ月以内で顕著であったのに対し、喀痰の塗沫グレード高値と低値との差は全治療期間を通して見られるものであった。 3) 排菌期間を短縮するためには、菌量の少ない早期に結核患者を発見すること、社会として喫煙率を低下させることが必要である。 <p>本論文は、排菌のある結核患者の排菌期間を短縮するための方策について、新しい知見を与えたものであり、最終試験で論文内容に関連した試問を受け合格したので、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 568字)</p> <p style="text-align: right;">(平成28年 1月27日)</p>			